

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑪ DE 3337593 A1

②1 Aktenzeichen: P 33 37 593.3  
②2 Anmeldetag: 15. 10. 83  
④3 Offenlegungstag: 3. 6. 84

⑤1 Int. Cl. 3:  
C07 D 213/72  
C 07 D 213/75  
C 07 D 213/74  
C 07 D 213/73  
A 61 K 31/44

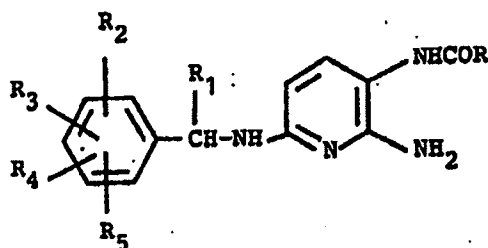
DE 3337593 A1

③0 Innere Priorität: ③2 ③3 ③1  
27.10.82 DE 32397909 31.12.82 DE 82369755  
⑦1 Anmelder:  
Degussa AG, 6000 Frankfurt, DE

⑦2 Erfinder:  
Bebenburg, Walter von, Dipl.-Chem. Dr., 6072  
Dreieich, verstorben, DE; Engel, Jürgen, Dr., 8755  
Alzenau, DE; Heese, Joachim, Dr., 6450 Hanau, DE;  
Thiele, Kurt, Dr., 4800 Zofingen, CH

⑤4 2-Amino-3-Acylamino-6-benzylamino-pyridin-Derivate mit antiepileptischer Wirkung

Verbindungen der Formel



worin R eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkoxygruppe, R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe und R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogenatome, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylgruppen, die Aminosulfonylgruppe, die Trifluormethylgruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylaminogruppe bedeuten und deren Säureadditionssalze sind antiepileptisch wirksam.

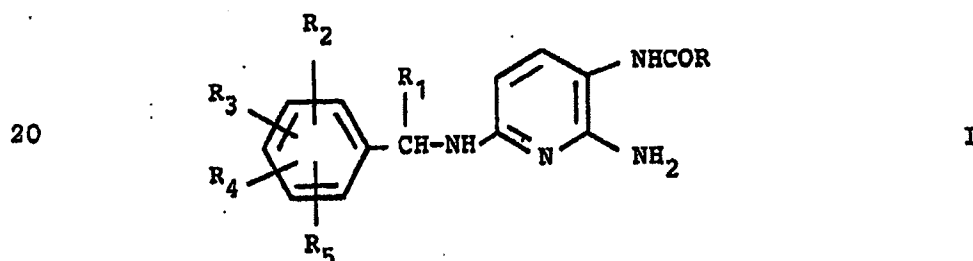
DE 3337593 A1

1 **D e g u s s a** Aktiengesellschaft  
Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt/Main

5 2-Amino-3-Acylamino-6-benzylamino-pyridin-Derivate  
mit antiepileptischer Wirkung

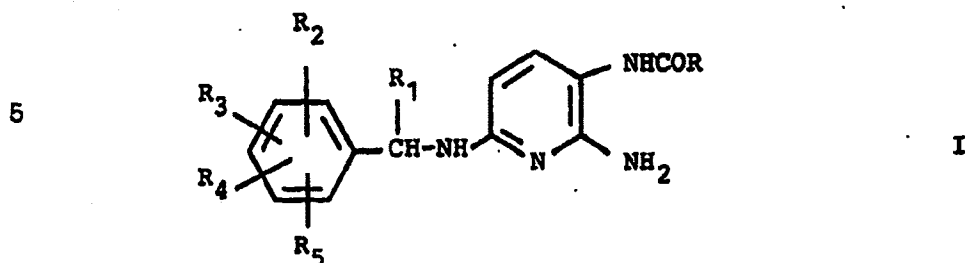
10 Patentansprüche: ...

15 ①. Verwendung von Verbindungen der Formel I



25 worin R eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-  
gruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-  
alkoxygruppe, R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
Alkylgruppe und R<sub>5</sub> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
30 Alkylgruppe bedeutet und die Reste R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und  
R<sub>4</sub> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  
Trifluormethyl, Halogenatome, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylgruppen, die Aminosulfonylgruppe  
(NH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-) oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylaminogruppe  
35 bedeuten und deren Säureadditionssalzen zur Be-  
kämpfung von Epilepsie.

2. Verwendung von Verbindungen der Formel I

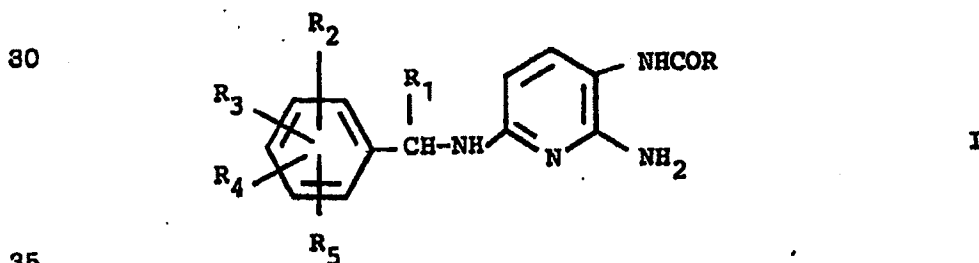


10

15 worin R eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-  
gruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-  
alkoxygruppe, R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
Alkylgruppe und R<sub>2</sub> Wasserstoff, Trifluormethyl,  
20 Halogen, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylgruppe, eine  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylaminogruppe oder eine Amino-  
sulfonylgruppe ist, die Reste R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich  
oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen-  
25 atome oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen darstellen und R<sub>5</sub>  
Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe ist und  
deren Säureadditionssalzen zur Bekämpfung von  
Epilepsie.

25

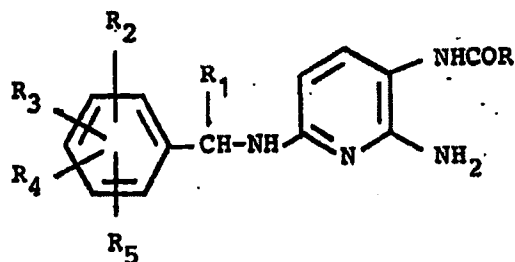
3. Verwendung von Verbindungen der Formel I



...

1 : worin R eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-  
 5 gruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-  
 alkoxygruppe, R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
 Alkylgruppe, R<sub>2</sub> Wasserstoff, Trifluormethyl, Halogen,  
 eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-  
 carbonylaminogruppe oder eine Aminosulfonylgruppe  
 ist und die Reste R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> Wasserstoff sind  
 und deren Säureadditionssalzen zur Bekämpfung von  
 Epilepsie.

4. Verwendung von Verbindungen der Formel I

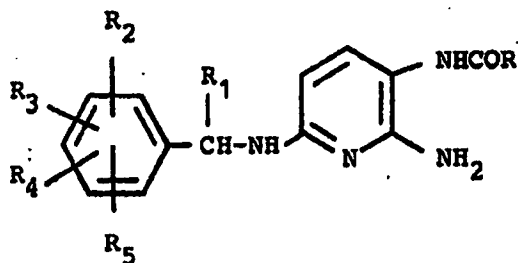


25 worin R eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe, R<sub>2</sub> Wasserstoff,  
 Trifluormethyl, Halogen, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl-  
 gruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylaminogruppe oder  
 eine Aminosulfonylgruppe ist und die Reste R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>,  
 30 R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> Wasserstoff sind und deren Säureadditions-  
 salzen zur Bekämpfung von Epilepsie.

...

5. Verwendung von Verbindungen der Formel I

5



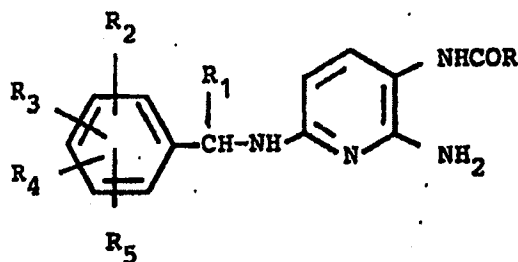
I

10

15 worin R eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine Phenoxygruppe  
oder eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkoxygruppe, R<sub>2</sub> Wasserstoff,  
Trifluormethyl, Halogen, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl-  
gruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylaminogruppe oder  
eine Aminosulfonylgruppe ist und die Reste R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>,  
20 R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> Wasserstoff sind und deren Säureadditions-  
salzen zur Bekämpfung von Epilepsie.

25 6. Antiepileptisch wirkenden Arzneimittel, enthaltend  
mindestens eine Verbindung der Formel I

30



I

35

...

1 oder deren Säureadditionssalze, worin R eine C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe, eine  
Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkoxygruppe,  
R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe und  
5 R<sub>5</sub> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe be-  
deutet und die Reste R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich oder  
verschieden sind und Wasserstoff, Halogenatome,  
Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-  
carbonylgruppen, die Aminosulfonylgruppe oder eine  
10 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylaminogruppe bedeuten.

7. Antiepileptisch wirkendes Arzneimittel nach An-  
15 spruch 6,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß es außerdem übliche inerte Träger- und/oder  
Verdünnungsstoffe enthält.

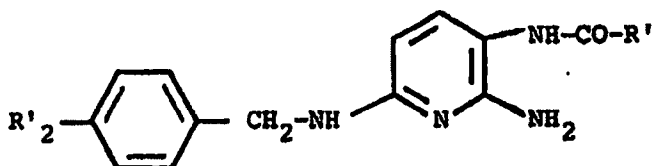
20

8. Verfahren zur Herstellung eines antiepileptisch  
wirkenden Arzneimittels,  
dadurch gekennzeichnet,  
25 daß mindestens eine Verbindung wie sie in einem  
oder mehreren der Ansprüche 1 - 5 angegeben ist,  
mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen  
beziehungsweise Verdünnungsmitteln zu einem Arznei-  
mittel zur Bekämpfung der Epilepsie verarbeitet  
30 wird.

...

35

9. Verbindungen der Formel



10

worin R' eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkoxygruppe bedeutet und R'<sub>2</sub> eine Trifluormethylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylaminogruppe oder eine Aminosulfonylgruppe (NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-) darstellt und wobei R'<sub>2</sub> auch Fluor oder Wasserstoff sein kann, falls R' eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkoxygruppe ist.

10. Verbindungen nach Anspruch 9, worin R' eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkoxygruppe bedeutet und R'<sub>2</sub> eine Trifluormethylgruppe, eine Acetylgruppe, eine Acetylaminogruppe oder eine Aminosulfonylgruppe darstellt und wobei R'<sub>2</sub> auch Fluor oder Wasserstoff sein kann, falls R' eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkoxygruppe ist.

11. Verbindungen nach Anspruch 9, worin R'<sub>2</sub> eine Trifluormethylgruppe ist.

35

...

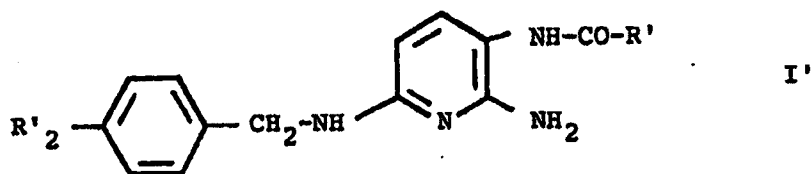
- 1 12. Verbindungen nach Anspruch 9,  
worin R' eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe oder eine Phenoxy-  
gruppe und R'<sub>2</sub> eine Trifluormethylgruppe ist.

- 5 13. Verbindungen nach Anspruch 9,  
worin R' eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine Phenoxygruppe  
oder eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkoxygruppe ist und R'<sub>2</sub>  
Wasserstoff oder Fluor ist.

10

14. Verwendung von Verbindungen der Formel I'

15



20

- 25 worin R' eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-  
gruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-  
alkoxygruppe bedeutet und R'<sub>2</sub> eine Trifluormethyl-  
gruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylgruppe, eine  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylaminogruppe oder eine Amino-  
sulfonylgruppe (NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-) darstellt und wobei R'<sub>2</sub>  
auch Fluor oder Wasserstoff sein kann, falls R'  
eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine Phenoxygruppe oder  
eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkoxygruppe ist und deren  
Säureadditionssalzen zur Bekämpfung der Epilepsie.

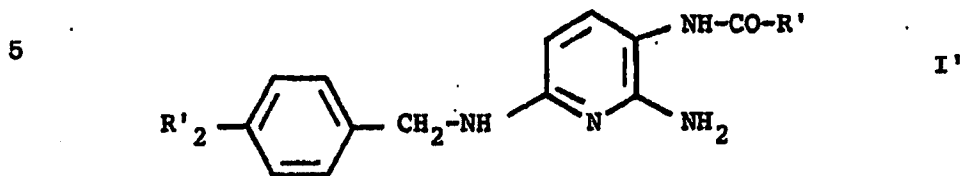
30

- 35 15. Verwendung von Verbindungen nach einem oder  
mehreren der Ansprüche 9 - 13 zur Bekämpfung von  
Epilepsie.

...



- 1 16. Antiepileptisch wirkendes Arzneimittel, ent-  
haltend mindestens eine Verbindung der Formel I'



10 worin R' eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-  
gruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-  
alkoxygruppe bedeutet und R'<sub>2</sub> eine Trifluormethyl-  
gruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylgruppe, eine  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylaminogruppe oder eine Amino-  
15 sulfonylgruppe (NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-) darstellt und wobei R'<sub>2</sub>  
auch Fluor oder Wasserstoff sein kann, falls R'  
eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine Phenoxygruppe oder  
eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkoxygruppe ist oder deren  
Säureadditionssalzen.

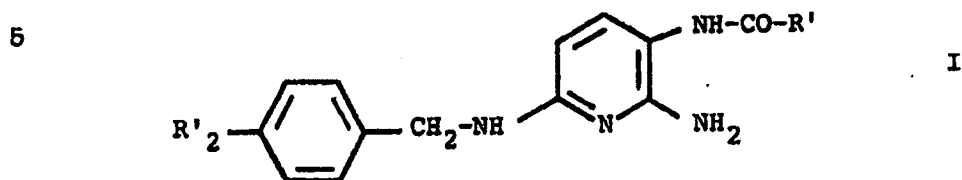
20

17. Antiepileptisch wirkendes Arzneimittel nach An-  
spruch 16,  
dadurch gekennzeichnet,  
25 daß es außerdem übliche inerte Träger- und/oder  
Verdünnungsmittel enthält.

18. Verfahren zur Herstellung eines antiepileptisch  
30 wirkenden Arzneimittels,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß mindestens eine Verbindung nach einem oder  
mehreren der Ansprüche 9 - 13 mit gebräuchlichen  
pharmazeutischen Trägerstoffen beziehungsweise  
35 Verdünnungsmitteln zu einem Arzneimittel zur Be-  
kämpfung der Epilepsie verarbeitet wird.

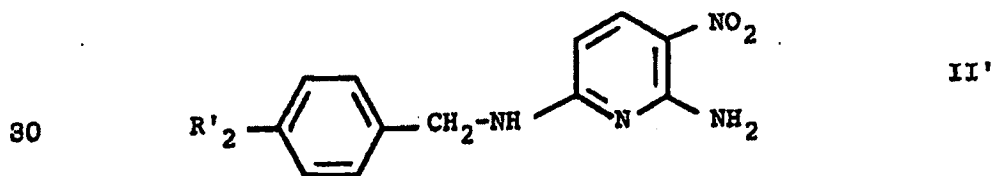
...

- 1 19. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der  
Formel I'



10 worin R' eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-  
gruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-  
alkoxygruppe bedeutet und R'<sub>2</sub> eine Trifluormethyl-  
gruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylgruppe, eine  
15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylaminogruppe oder eine Amino-  
sulfonylgruppe (NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-) darstellt und wobei R'<sub>2</sub>  
auch Fluor oder Wasserstoff sein kann, falls R'  
eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine Phenoxygruppe oder  
eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkoxygruppe ist und deren  
20 Säureadditionssalzen,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß man

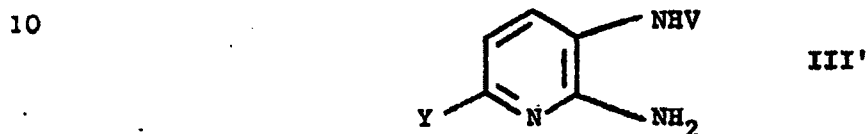
25 a) in einer Verbindung der Formel



35

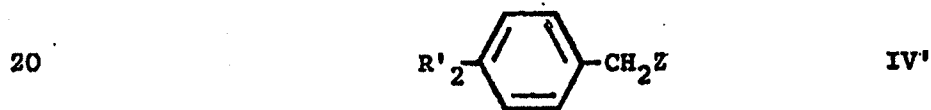
1        worin der Rest  $R'_2$  die angegebenen Bedeutungen  
        hat, die Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert  
        und in die so erhaltene 3-ständige Aminogruppe  
 5        durch Acylierung den Rest  $R'CO-$  einführt, wo-  
        bei  $R'$  die angegebenen Bedeutungen hat oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



15

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



25        umgesetzt, wobei V der Formel III' Wasserstoff oder  
        die Gruppe  $-COR'$  ist und Y eine Aminogruppe be-  
        deutet, falls Z ein Halogenatom, eine Aminogruppe  
        oder die Gruppe

30

$-OW$

darstellt und wo W ein Wasserstoffatom, eine niedrig-  
        molekulare Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls  
        durch Halogenatome, Nitrogruppen oder Methylgruppen

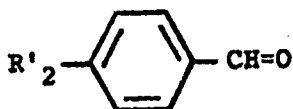
35

...

1 substituierte Phenylgruppe ist oder Z auch eine  
Aminogruppe sein kann, falls Y Halogen, eine  
Hydroxygruppe oder die Gruppe OW ist, mit oder  
5 ohne Lösungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart  
eines Kondensationsmittels bei erhöhter Temperatur  
umsetzt oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel III', worin  
Y die Aminogruppe ist und V die angegebenen Be-  
10 deutungen hat, mit einer Verbindung der allge-  
meinen Formel

15



V'

unter gleichzeitiger Reduktion kondensiert

20

und in die nach den Verfahren b) bis c) erhaltenen  
Verbindungen, die in 3-Stellung des Pyridinringes  
eine freie Aminogruppe haben, in diese 3-ständige  
25 Aminogruppe durch Acylierung den Rest R'CO- ein-  
führt und gegebenenfalls die nach den Verfahren  
a) bis c) erhaltenen Verbindungen in ihre Säure-  
additionssalze überführt.

30

...

35

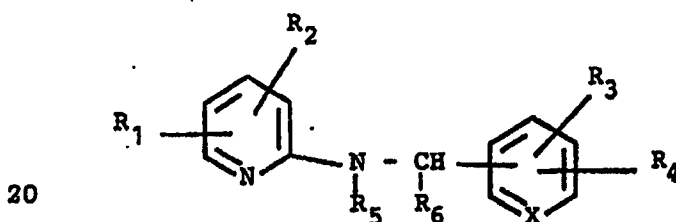
1 D e g u s s a Aktiengesellschaft  
Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt/Main

5 2-Amino-3-Acylamino-6-benzylamino-pyridin-Derivate  
mit antiepileptischer Wirkung.

10

Durch die belgischen Patente 698 384 und 764 362 sind  
Verbindungen der folgenden Formel bekannt:

15



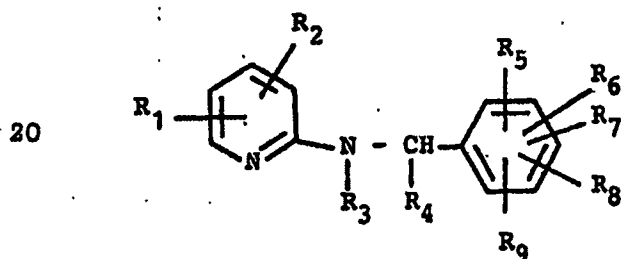
25 In dieser Formel bedeuten einer oder mehrere der Reste  
R<sub>1</sub> bis R<sub>4</sub> Aminogruppen, die acyliert oder durch niedrig-  
molekulare Reste alkyliert sein können, wobei die-  
jenigen der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>4</sub>, die keine Aminogruppen dar-  
stellen, Wasserstoff- oder Halogenatome, niedrigmole-  
30 kulare Alkyl-, Trifluormethyl-, Cyan-, Rhodan-, Mercapto-,  
niedrigmolekulare Alkylthio-, Acylthio-, Hydroxy-,  
Methylendioxy-, niedrigmolekulare Alkoxy-, Acyloxy-,  
Nitro-, Carboxy-, Carbalkoxy- oder Carbamoylgruppen  
bedeuten, R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest,  
35 R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom, eine niedrigmolekulare Alkyl-

...

- 1 oder eine Aralkylgruppe und X ein Stickstoffatom oder  
die CH-Gruppe darstellt und wobei die Acylreste sich  
von der Kohlensäure, dem Kohlensäurehalbmorpholid, von  
Kohlensäuremonoestern, von vorzugsweise substituierten.  
5 Benzoessäuren und Pyridincarbonsäuren oder von gesättigten  
oder ungesättigten, gegebenenfalls durch einen Morpholino-  
rest substituierten niedrigmolekularen aliphatischen  
Mono- oder Dicarbonsäuren ableiten.  
Für diese Verbindungen wird eine antiphlogistische und  
10 analgetische Wirksamkeit angegeben.

Weiterhin sind durch die belgische Patentschrift 736 139  
Verbindungen der folgenden Formel bekannt:

15



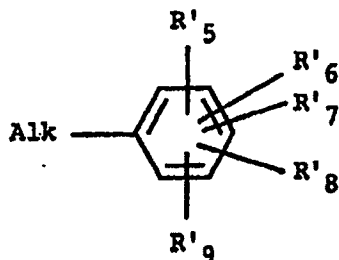
- 25 worin R<sub>1</sub> eine Aminogruppe oder eine durch niedrig-  
molekulare Alkylreste mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen sub-  
stituierte Aminogruppe bedeutet oder eine Aminogruppe  
darstellt, die durch Kohlensäure, durch niedrigmolekulare  
aliphatische Kohlensäuremonoester, durch aromatische  
30 Kohlensäuremonoester, durch gegebenenfalls substituierte  
Benzoessäuren, durch gegebenenfalls substituierte ge-  
sättigte oder ungesättigte, gerade oder verzweigte niedrig-  
molekulare aliphatische Mono- oder Dicarbonsäuren mit

35

...

- 1 1 - 6 Kohlenstoffatomen oder durch das Kohlensäurehalb-  
morpholid oder durch das Kohlensäurehalbpiperidid acyliert  
ist,  $R_2$  ein Wasserstoffatom oder die gleiche Gruppe wie  
 $R_1$  ist,  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder die niedrigmolekulare  
5 Alkylgruppe mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen oder eine Acyl-  
gruppe, wie sie für die Acylierung von  $R_1$  angegeben ist,  
die Reste  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  und  $R_9$  gleich oder verschieden  
sind und Wasserstoff oder Halogenatome, Alkylgruppen  
mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen, Trifluormethylgruppen,  
10 Hydroxygruppen, Alkoxygruppen mit 1 - 6 Kohlenstoff-  
atomen, Hydroxyalkylgruppen mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen,  
aliphatische Acylgruppen mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen,  
Carboxygruppen oder Carboxyalkylgruppen mit 1 - 6 Kohlen-  
stoffatomen und  $R_4$  Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit  
15 1 - 6 Kohlenstoffatomen oder die Gruppe

20



- 25 bedeuten, wobei Alk eine gegebenenfalls durch eine  
Hydroxygruppe oder Alkylgruppe mit 1 - 6 Kohlenstoff-  
atomen oder Alkoxygruppen mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen  
substituierte gerade oder verzweigte Alkylengruppe mit  
1 - 3 Kohlenstoffatomen ist und die Reste  $R'_5$ ,  $R'_6$ ,  
30  $R'_7$ ,  $R'_8$  und  $R'_9$  gleich oder verschieden sind und die  
gleiche Bedeutung wie die Reste  $R_5$  -  $R_9$  haben, wobei  
mindestens einer der Reste  $R'_5$ ,  $R'_6$ ,  $R'_7$ ,  $R'_8$  beziehungs-  
weise  $R'_9$  kein Wasserstoffatom ist, wenn Alk eine un-  
substituierte Alkylengruppe ist und mindestens drei der  
35 Reste  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  beziehungsweise  $R_9$  keine Wasser-

...

1 stoffatome sind, wenn  $R_4$  Wasserstoff oder eine Alkyl-  
gruppe bedeutet.

Auch für diese Verbindungen wird eine antiphlogistische  
und analgetische Wirkung angegeben.

5

Die Erfindung betrifft die durch die Patentansprüche  
definierten Gegenstände.

10 Die Verbindungen der Formel I besitzen eine ausgeprägte  
antiepileptische Wirkung mit langer Halbwertszeit in  
epileptischen Patienten (zum Beispiel 10 Stunden). Diese  
Wirkung ist insbesondere im Hinblick auf den eingangs  
erwähnten vorbekannten Stand der Technik überraschend.

15 Die in der Formel I vorkommenden Reste  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$   
können jeweils gleich oder verschieden sein. Falls die  
Reste  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  Alkylgruppen oder Alkylcarbonyl-  
aminogruppen bedeuten, können die Alkylreste gerade oder  
20 verzweigt sein. Dasselbe gilt hinsichtlich der Reste R  
und  $R_1$ , falls diese Alkyl- beziehungsweise Alkoxygruppen  
darstellen. Falls die Reste  $R_2$ ,  $R_3$  und/oder  $R_4$  Halogen-  
atome bedeuten, handelt es sich vorzugsweise um Fluor  
und Chlor. Falls R eine Phenyl- $C_1$ - $C_2$ -alkoxygruppe dar-  
stellt, handelt es sich insbesondere um eine Ethoxy-  
25 gruppe, die in  $\beta$ -Stellung (das heißt in 2-Stellung) durch  
den Phenylrest substituiert ist (2-Phenyl-ethyl-(1)-oxy-  
gruppe). Die vorkommenden Alkylgruppen sowie Alkoxy-  
gruppen bestehen insbesondere aus einem oder zwei  
C-Atomen, das heißt es handelt sich bei den Resten R,  
30 sowie  $R_1$  bis  $R_5$ , falls diese Alkylgruppen, Alkoxygruppen  
oder Alkylcarbonylaminogruppen darstellen, vorzugsweise  
um Methyl-, Ethyl-, Methoxy- und Ethoxyreste. Falls der  
Phenylrest (der die Reste  $R_2$  bis  $R_5$  enthält) einen

35

...



- 1 Substituenten enthält und dieser Substituent Halogen,  
CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino  
oder Aminosulfonyl ist, sitzt dieser vorzugsweise in  
4- oder 3-Stellung des Phenylringes; dies gilt auch,  
5 wenn dieser Phenylring zusätzliche Alkylsubstituenten  
enthält. Alkylsubstituenten des vorstehend erwähnten  
Phenylrestes sitzen vorzugsweise in den 2-Stellungen  
und/oder der 4-Stellung des Phenylringes.  
Beispiele für Verbindungen der Formel I mit anti-  
10 epileptischer Wirkung sind:  
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-benzylamino-pyridin;  
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-ethyl-benzylamino)-pyridin;  
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(3,5-dimethyl-benzylamino)-  
pyridin;  
15 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-acetyl-benzylamino)-pyridin;  
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-( $\alpha$ -methyl-4-fluor-benzylamino)-  
pyridin;  
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin;  
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(3-fluor-benzylamino)-pyridin;  
20 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-chlor-benzylamino)-pyridin;  
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-aminosulfonyl-benzylamino)-  
pyridin;  
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-trifluormethyl-benzylamino)-  
pyridin;  
25 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-methylcarbonylamino-benzyl-  
amino)-pyridin;  
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,4,6-trimethyl-benzylamino)-  
pyridin;  
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(3,4,6-trimethyl-benzylamino)-  
30 pyridin;  
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,3,4-trimethyl-benzylamino)-  
pyridin;  
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,4,6-triethyl-benzylamino)-  
pyridin;  
35 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,6-dimethyl-4-ethyl-benzyl-  
amino)-pyridin;

...

- 1 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2-fluor-4-methyl-benzylamino)-  
pyridin;  
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,4-dimethyl-5-chlor-benzyl-  
amino)-pyridin;  
5 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,4-dimethyl-5-fluor-benzyl-  
amino)-pyridin;  
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,4,6-trimethyl-3-fluor-benzyl-  
amino)-pyridin;  
2-Amino-3-acetylamino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin;  
10 2-Amino-3-phenoxy-carbonylamino-6-benzylamino-pyridin;  
2-Amino-3-phenoxy-carbonylamino-6-(4-fluor-benzylamino)-  
pyridin;  
2-Amino-3-phenethoxy-carbonylamino-6-benzylamino-pyridin;  
2-Amino-3-phenethoxy-carbonylamino-6-(3-trifluormethyl-  
15 benzylamino)-pyridin.
- ...

20

25

30

35

1 Die antiepileptische Wirkung der Verbindungen der Formel I ist im Tierversuch als antikonvulsive Wirkung meßbar. Die Verbindungen I zeigen daher am maximalen Elektroschock an der Maus eine gute antikonvulsive Wirkung.  
5 Beispielsweise tritt bei obengenannter Versuchsmethode bei einer Dosis von 40 mg / Körpergewicht der Maus die antikonvulsive Wirkung auf. Diese antikonvulsive Wirkung ist mit der Wirkung des bekannten Arzneimittels  
10 "Valproate" (Valproinsäure-Salz) vergleichbar. Die niedrigste, bereits wirksame Dosis in dem obenangegebenen Tierversuch ist beispielsweise

0,2 mg/kg oral  
15 0,05 mg/kg intravenös.

Als allgemeiner Dosisbereich für die antikonvulsive Wirkung bei der Maus kommt beispielsweise in Frage:

20 0,2-2000 mg/kg oral, insbesondere 40 mg/kg,  
0,05-500 mg/kg intravenös, insbesondere 10 mg/kg.

Indikationen für die die erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht kommen können: Epilepsie.

25 Im einzelnen geht die antikonvulsive Wirkung der Verbindungen der Formel I beispielsweise aus der folgenden Tabelle hervor:

30

...

35

3337593

30 25 20 15 10 5 1

Tabelle 1

Antikonvulsive Wirkung von Verbindungen der Formel I bei der Maus;  
ausgedrückt als ED 50 in mg/kg bei intraperitonealer Applikation

Verbindung Chiffre- Nummer	TD 50	maximaler Elektro- schock (MES) ED 50	Metrazol-Test (Met) ED 50
D 7175	45.6	19.7/2.3	9.46/4.8
D 10 328	1.09	1.97/0.55	1.01/1.08
D 10 981	32.7	17.2/1.90	9.07/3.61
D 11 208	76.3	27.9/2.73	11.2/6.81
D 9663	142.3	123.8/1.15	57.2/2.49
D 9389	23.9	14.6/1.64	10.0/2.39
D 9998	37.7	22.5/1.67	20.3/1.86
D 13 223	201.0	84.3/2.38	93.8/2.14
D 10 558	73.9	53.8/1.37	18.4/4.0
D 9805	529.6	107.7/4.9	549.8/0.96

TD 50: ist die ED 50 für das Verhalten der Mäuse am Versuchsmodell des rotierenden Stabes  
in mg/kg bei intraperitonealer Applikation. Die TD 50 ist ein Maß für die uner-  
wünschte neurotoxische Nebenwirkung.

...

1 Fortsetzung Tabelle 1:

5 Die Zahlen hinter dem Schrägstrich in den Spalten 3 und 4 bedeuten jeweils den Quotienten TD 50/ED 50. Sie geben also die therapeutische Breite bezüglich der unerwünschten neurotoxischen Nebenwirkung (gemessen am Modell des rotierenden Stabes) an.

Verbindungen gemäß den Chiffre-Nummer:

- 10 D 7175: 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-benzylamino-pyridin-hydrochlorid;  
D 10 328: 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,4,6-trimethylbenzylamino)-pyridin-hydrochlorid;  
15 D 10 981: 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(3-fluor-benzylamino)-pyridin-hydrochlorid;  
D 11 208: 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-trifluormethylbenzylamino)-pyridin-hydrochlorid;  
D 9663: 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-methylcarbonylamino-benzylamino)-pyridin-hydrochlorid;  
20 D 9389: 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-chlor-benzylamino)-pyridin-hydrochlorid;  
D 9998: 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin-hydrochlorid;  
25 D 13 223: 2-Amino-3-acetamino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin-hydrochlorid;  
D 10 558: 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-methylcarbonylbenzylamino)-pyridin;  
D 9805: 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-aminosulfonylbenzylamino)-pyridin.  
30

Beschreibung der Versuchsmethoden zur Prüfung der antikonvulsiven Wirkung:

35 ...

- 1 Alle Versuche wurden mit männlichen Carworth Farms-Mäusen durchgeführt.

- 5 Die Substanzen wurden in drei Dosen (30, 100, 300 mg/kg) getestet (600 mg/kg wurde mitgeprüft, wenn eine ausreichende Substanzmenge vorhanden war). Die Substanzen wurden jeweils in 30 %iger wässriger Polyethylenglykol-Lösung gelöst.

- 10 1. MES - maximaler Elektroschock-Anfalls-Test  
Ein maximaler Elektroschock-Anfall wird erreicht durch Wechselstrom (60 Hz, 50 mA Intensität), mit dem die Maus 0,2 Sekunden lang über Corneal-Elektroden gereizt wird. Eine 5 - 7 mal schwächere  
15 Reizintensität reicht aus, um einen minimalen Elektroschock-Anfall zu erzeugen. Ein Tropfen 0,9 % NaCl-Salzlösung wird vor dem Anbringen der Elektroden ins Auge gegeben, um dem Tod der Tiere vorzubeugen. Die  
20 Testsubstanzen werden vor der Reizung mit dem Wechselstrom intraperitoneal verabreicht. Aufhebung der tonischen Streckungskomponente des Anfalls (hintere Extremitäten) wird als Schutzwirkung angesehen. Die Ergebnisse werden wie folgt dargestellt:

- 25 Anzahl der Tiere mit Schutzwirkung /-  
Gesamtzahl der Testtiere.

- 30 2. s.c. Met - Subcutaner Pentetrazol-Anfalls-Schwellen-Test  
85 mg/kg Pentetrazol (ruft in mehr als 95 %  
der Mäuse Anfälle hervor) wird subcutan als 0,5 %  
Lösung appliziert (unter die Nackenhaut). Das Tier  
wird 30 Minuten lang beobachtet. Das Ausbleiben  
85 eines deutlich wahrnehmbaren Anfalls (einmaliges

...

- 1 Auftreten von chronischen Spasmen von 5 Sekunden  
Dauer) aufgrund der vorhergehenden intraperitonealen  
Applikation der Testsubstanzen wird als Schutz-  
5 wirkung gewertet (die Testsubstanzen werden vor der  
Pentetrazol-Applikation intraperitoneal appliziert).  
Die Ergebnisse werden wie folgt dargestellt:

Anzahl der Tiere mit Schutzwirkung /  
Gesamtzahl der Testtiere.

10

### 3. TD 50 - neutrotoxische Wirkung

- Der Test am rotierenden Stab wird zur Beurteilung  
der Neurotoxizität herangezogen. Die Tiere werden  
auf einen rotierenden (6 Umdrehungen pro Minute)  
16 Plastikstab mit einem Durchmesser von 2,54 cm ge-  
setzt. Normale unbehandelte Mäuse können unbegrenzt  
auf dem mit dieser Geschwindigkeit rotierenden Stab  
verbleiben. Als neurologisch toxisch wird ein Tier  
20 bezeichnet, wenn es innerhalb einer Minute vom  
rotierenden Stab fällt.  
Die Ergebnisse werden wie folgt dargestellt:

Anzahl der Tiere die fallen /  
Gesamtzahl der Testtiere.

25

Beispiele für die Toxizität an der Maus per os (aus-  
gedrückt als LD 50 in mg/kg) sind die folgenden:

30	Chiffre	LD 50 / Maus per os
	D 7175	402
	D 10 328	127
	D 10 981	2061
35	D 9389	1250-1500
	D 9998	617

...

- 1 Die Bestimmung der oralen Toxizität an der weissen Maus erfolgte in der internationalen Versuchsanordnung nach Miller & Tainter (Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 57, 261 (1944)) bei einer Beobachtungszeit von 24 Stunden.
- 5 Die Toxizität wird als LD 50 in mg/kg angegeben. Die LD 50 ist diejenige Dosis, die bei 50 % der eingesetzten Tiere zum Tode führt.

10 Die pharmazeutischen Zubereitungen können im allgemeinen zwischen 0,2 bis 2000, vorzugsweise 40 bis 300 mg der erfindungsgemäßen aktiven Komponente(n) enthalten.

15 Die Verabreichung kann beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Zäpfchen, Salben, Gelees, Cremes, Puder, Stäubepulver, Aerosolen oder in flüssiger Form erfolgen. Als flüssige Anwendungsformen kommen zum Beispiel in Frage: ölige oder alkoholische beziehungsweise wässrige Lösungen sowie Suspensionen

20 und Emulsionen. Bevorzugte Anwendungsformen sind Tabletten, die zwischen 0,2 und 2000 mg oder Lösungen, die zwischen 0,5 bis 30 % an aktiver Substanz enthalten.

25 Die Einzeldosis der erfindungsgemäßen aktiven Komponenten kann beispielsweise liegen

- a) bei oralen Arzneiformen zwischen 0,2 bis 2000 mg, vorzugsweise 10 bis 300 mg, insbesondere 40 bis 200 mg;
- 30 b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär) zwischen 0,05 bis 500 mg, vorzugsweise 10 mg;
- c) : bei Arzneiformen zur rektalen oder vaginalen Appli-
- 85 kation zwischen 0,5 bis 5000, vorzugsweise 50 mg.

- Die Dosen sind jeweils bezogen auf die freie Base -

...



- 1 Beispielsweise können 3 mal täglich 1 bis 4 Tabletten mit einem Gehalt von 0,2 bis 2000 mg wirksamer Substanz oder zum Beispiel bei intravenöser Injektion 1 bis 4 mal täglich eine Ampulle von 1 bis 5 ml Inhalt mit 5 bis 1500 mg Substanz empfohlen werden. Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis beispielsweise 10 mg; die maximale tägliche Dosis bei oraler Verabreichung soll nicht über 4000 mg liegen.
- 10 Beispielsweise können Dosierungen gemäß Tabelle 2 empfohlen werden.

Tabelle 2

15	Verbindung	Einzel-dosis in mg, kann beispielsweise 1- bis 3-mal täglich verabreicht werden	maximale Tagesdosis in mg
20	D 9998	100 - 300	800
	D 7175	100 - 300	800
	D 10 328	10 - 50	150
	D 10 981	100 - 300	2000
	D 11 208	100 - 300	800
25	D 9663	300 - 500	1000
	D 9389	80 - 200	1500
	D 13 223	200 - 600	3000
	D 10 558	100 - 300	800
30	D 9805	200 - 400	3000

- Die akute Toxizität der erfindungsgemäßen Verbindungen an der Maus (ausgedrückt durch die LD 50 mg/kg; Methode nach Miller und Tainter: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 57 (1944) 261) liegt beispielsweise bei oraler Appli-
- 35 kation zwischen 10 und 10000 mg/kg (beziehungsweise oberhalb 10000 mg/kg.

...

- 1 Die Verbindungen der Formel I sind zur Herstellung  
pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen ge-  
eignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen bezie-  
hungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen  
5 oder mehrere der Verbindungen der Formel I, gege-  
benenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch be-  
ziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die  
Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise,  
wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfs-  
10 stoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungs-  
mittel verwendet werden können.  
Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Bei-  
spiel solche Stoffe in Frage, die in folgenden Litera-  
turstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und  
15 angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben  
sind: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie,  
Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical  
Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 u. ff.,  
H.v.Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und  
20 angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961,  
Seite 72 u. ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfs-  
stoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete  
Cantor KG. Aulendorf in Württemberg 1971.
- 25 Beispiele hierfür sind Gelatine, natürliche Zucker wie  
Rohrzucker oder Milchzucker, Lecithin, Pektin, Stärke  
(zum Beispiel Maisstärke), Alginsäure, Tylose, Talkum,  
Lycopodium, Kieselsäure (zum Beispiel kolloidale), Cel-  
lulose, Cellulosederivate (zum Beispiel Celluloseäther,  
30 bei denen die Cellulose-Hydroxygruppen teilweise mit  
niederen gesättigten aliphatischen Alkoholen und/oder  
niederen gesättigten aliphatischen Oxyalkoholen ver-  
äthert sind, zum Beispiel Methyloxypropylcellulose),

- 1 Stearate, Magnesium- und Calciumsalze von Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen, insbesondere der gesättigten (zum Beispiel Stearate), Emulgatoren, Öle und Fette, insbesondere pflanzliche (zum Beispiel Erdnussöl, Rizinusöl, 5 Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl, Weizenkeimöl, Sonnenblumensamenöl, Kabeljau-Leberöl, Mono-, Di- und Triglyceride von gesättigten Fettsäuren  $C_{12}H_{24}O_2$  bis  $C_{18}H_{36}O_2$  und deren Gemische), pharmazeutisch verträgliche ein- oder mehrwertige Alkohole und Polyglykole wie 10 Polyäthylenglykole sowie Derivate hiervon, Ester von aliphatischen gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren (2 bis 22 C-Atome, insbesondere 10 bis 18 C-Atome) mit einwertigen aliphatischen Alkoholen (1 bis 20 C-Atome) oder mehrwertigen Alkoholen wie Glykolen, Glycerin, Di- 15 Äthylenglykol, Pentaerythrit, Sorbit, Mannit und so weiter, die gegebenenfalls auch veräthert sein können, Benzylbenzoat, Dioxolane, Glycerinformale, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyglycoläther mit  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkoholen, Dimethylacetamid, Lactamide, Lactate, Äthylcarbonate, 20 Silicone (insbesondere mittelviskose Dimethylpolysiloxane) Magnesiumcarbonat und ähnliche.

Zur Herstellung von Lösungen kommen beispielsweise Wasser oder physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel 25 in Frage, wie zum Beispiel Äthanol, 1,2-Propylenglykol, Polyglykole und deren Derivate, Dimethylsulfoxyd, Fettalkohole, Triglyceride, Partialester des Glycerins, Paraffine und ähnliche.

- 30 Bei der Herstellung der Zubereitungen können bekannte und übliche Lösungsvermittler, beziehungsweise Emulgatoren, verwendet werden. Als Lösungsvermittler und Emulgatoren kommen beispielsweise in Frage: Polyvinylpyrrolidon, Sorbitanfettsäureester wie Sorbitan- 35 trioleat, Lecithin, Acacia, Tragacanth, polyoxyäthylir-

...

- 1 tes Sorbitanmonooleat, polyoxyäthylierte Fette, polyoxyäthylierte Oleotriglyceride, linolisierte Oleotriglyceride, Polyäthylenoxyd-Kondensationsprodukte von Fettalkoholen, Alkylphenolen oder Fettsäuren oder
- 5 auch 1-Methyl-3-(2-hydroxyäthyl)-imidazolidon-(2). Polyoxyäthylert bedeutet hierbei, daß die betreffenden Stoffe Polyoxyäthylenketten enthalten, deren Polymerisationsgrad im allgemeinen zwischen 2 bis 40 und insbesondere zwischen 10 bis 20 liegt.
- 10 Solche polyoxyäthylerten Stoffe können beispielsweise durch Umsetzung von hydroxylgruppenhaltigen Verbindungen (beispielsweise Mono- oder Diglyceride oder ungesättigte Verbindungen wie zum Beispiel solchen die Ölsäurereste enthalten) mit Äthylenoxyd erhalten werden (zum Beispiel
- 15 40 Mol Äthylenoxyd pro Mol Glycerid). Beispiele für Oleotriglyceride sind Olivenöl, Erdnussöl, Rhizinusöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl (siehe auch Dr. H.P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" 1971, Seite 191 bis 195).
- 20 Darüberhinaus ist der Zusatz von Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Puffersubstanzen, zum Beispiel Calciumhydrogenphosphat, kolloidales Aluminiumhydroxyd, Geschmackskorrigentien, Antioxydantien und Komplexbildnern
- 25 (zum Beispiel Äthylendiaminotetraessigsäure) und dergleichen möglich. Gegebenenfalls ist zur Stabilisierung des Wirkstoffmoleküls mit physiologisch verträglichen Säuren oder Puffern auf einen pH-Bereich von ca. 3 bis 7 einzustellen. Im allgemeinen wird ein möglichst neutraler bis schwach saurer (bis pH 5) pH-Wert bevorzugt.
- 30 Als Antioxydantien kommen beispielsweise Natriummetabisulfit, Ascorbinsäure, Gallussäure, Gallussäure-alkylester, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajarsäure,
- 35 Tocopherole sowie Tocopherole + Synergisten (Stoffe die Schwermetalle durch Komplexbildung binden, bei-

...

1 spielsweise Lecithin, Ascorbinsäure, Phosphorsäure) zur Anwendung. Der Zusatz der Synergisten steigert die anti-oxygene Wirkung der Tocopherole erheblich.

5 Als Konservierungsmittel kommen beispielsweise Sorbinsäure, p-Hydroxybenzoesäureester (zum Beispiel Niederalkylester), Benzoessäure, Natriumbenzoat, Trichlorisobutylalkohol, Phenol, Kresol, Benzethoniumchlorid und Formalinderivate in Betracht.

10 Die pharmazeutische und galenische Handhabung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach den üblichen Standardmethoden. Beispielsweise werden Wirkstoff(e) und Hilfs- beziehungsweise Trägerstoffe durch Rühren oder Homogenisieren (zum Beispiel mittels üblicher Mischgeräte)  
15 gut vermischt, wobei im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 20 und 80° C, vorzugsweise 20 bis 50° C, insbesondere bei Raumtemperatur gearbeitet wird. Im übrigen wird auf das folgende Standardwerk verwiesen: Sucker, Fuchs, Speiser, Pharmazeutische Technologie, Thieme-  
20 Verlag Stuttgart, 1978.

Die Applikation der Wirkstoffe beziehungsweise der Arzneimittel kann auf die Haut oder Schleimhaut oder in das Körperinnere erfolgen, beispielsweise oral, enteral,  
25 pulmonal, rectal, nasal, vaginal, lingual, intravenös, intraarteriell, intrakardial, intramuskulär, intra-peritoneal, intracutan, subcutan.

Insbesondere ist auch der Zusatz anderer Arzneimittel-  
30 wirkstoffe möglich beziehungsweise günstig.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I kann gemäß den belgischen Patenten 698 384, 764 362 und 736 139 erfolgen beziehungsweise analog zu den dort angegebenen  
35 Verfahren. In den Beispielen ist die Herstellung einiger Verbindungen beschrieben. Natürlich kann die Herstellung auch nach dem Verfahren von Anspruch 19 erfolgen.

...

- 1 Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I in freier Form oder in Form ihrer Salze. Diese Salze können in an sich bekannter Weise, beispielsweise mit Alkali oder Ionenaustauschern, wieder in die freie Base übergeführt werden. Von letzterer lassen sich durch Umsetzung mit organischen oder anorganischen Säuren wieder die Salze gewinnen. Als solche Säuren seien beispielsweise genannt: Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäuren, Salpetersäure, Perchlorsäure, organische Mono-, Di- oder Tricarbonsäuren der aliphatischen, alicyclischen, aromatischen oder heterocyclischen Reihe sowie Sulfonsäuren. Beispiele hierfür sind: Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Apfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Malein-, Fumar-, Hydroxymalein- oder Brenztraubensäure; Phenyl-essig-, Benzoe-, p-Amino-benzoe-, Anthranil-, p-Hydroxybenzoe-, Salicyl- oder p-Aminosalicylsäure, Embonsäure, Methansulfon-, Äthansulfon-, Hydroxyäthansulfon-, Äthylensulfonsäure; Halogenbenzolsulfon-, Toluolsulfon-, Naphthalinsulfonsäure oder Sulfanilsäure.
- 20 Die Überführung eines Salzes einer Verbindung der Formel I in ein anderes Salz ist beispielsweise in Beispiel 10 beschrieben.
- 25 Die erhaltenen Verbindungen, die optisch aktive Kohlenstoffatome enthalten und in der Regel als Racemate anfallen, können in an sich bekannter Weise zum Beispiel mittels einer optisch aktiven Säure in die optisch aktiven Isomeren gespalten werden.
- 30 Es ist aber auch möglich, von vornherein optisch aktive beziehungsweise auch diastereomere Ausgangsstoffe einzusetzen, wobei dann als Endprodukt eine entsprechende reine optisch aktive Form beziehungsweise diastereomere Konfiguration erhalten wird.

- 1 Die Erfindung betrifft auch eine neue Verbindungsgruppe  
der Formel I' gemäß den Ansprüchen 9 - 19. Diese Ver-  
bindungen der Formel I' stellen eine kleinere Ver-  
bindungsgruppe innerhalb der Verbindungsgruppe der  
5 Formel I dar, wobei es sich im Gegensatz zu den Ver-  
bindungen der Formel I, von denen eine größere Zahl  
bereits bekannte Verbindungen sind, sämtlich um  
neue Verbindungen handelt. Die Verbindungen der Formel I'  
besitzen selbstverständlich ebenfalls die ausgeprägte  
10 antiepileptische Wirkung mit langer Halbwertszeit in  
epileptischen Patienten (zum Beispiel 10 Stunden). Diese  
Wirkung ist insbesondere im Hinblick auf den eingangs  
erwähnten vorbekannten Stand der Technik überraschend.
- 15 Falls der Rest  $R'_2$  der Formel I' eine Alkylcarbonyl-  
gruppe oder Alkylcarbonylaminogruppe bedeutet, können  
die Alkylreste gerade oder verzweigt sein. Dasselbe  
gilt hinsichtlich des Restes  $R'$  der Formel I, falls  
dieser einen Alkyl- beziehungsweise Alkoxyrest dar-  
20 stellt. Falls  $R'$  eine Phenyl- $C_1$ - $C_2$ -alkoxygruppe dar-  
stellt, handelt es sich insbesondere um eine Ethoxy-  
gruppe, die in 8-Stellung (das heißt in 2-Stellung)  
durch den Phenylrest substituiert ist (2-Phenyl-ethyl-(1)-  
oxy-gruppe). Die vorkommenden Alkylgruppen sowie Alkoxy-  
25 gruppen bestehen insbesondere aus einem oder zwei  
C-Atomen, das heißt es handelt sich bei den Resten  $R'$ ,  
sowie  $R'_2$ , falls diese Alkylgruppen, Alkoxygruppen,  
Alkylcarbonylgruppen oder Alkylcarbonylaminogruppen  
darstellen, vorzugsweise um Methyl-, Ethyl-, Methoxy-  
30 und Ethoxyreste.

Beispiele für die neuen Verbindungen der Formel I' mit  
antiepileptischer Wirkung sind:

35

...

- 1 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-acetyl-benzylamino)-  
pyridin;  
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-aminosulfonyl-benzyl-  
amino)-pyridin;  
5 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-trifluormethyl-benzyl-  
amino)-pyridin;  
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-methylcarbonylamino-  
benzyl-amino)-pyridin;  
2-Amino-3-acetylamino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin;  
10 2-Amino-3-phenoxy-carbonylamino-6-benzylamino-pyridin;  
2-Amino-3-phenoxy-carbonylamino-6-(4-fluor-benzylamino)-  
pyridin;  
2-Amino-3-phenethoxy-carbonylamino-6-benzylamino-pyridin;  
2-Amino-3-phenethoxy-carbonylamino-6-(3-trifluormethyl-  
15 benzylamino)-pyridin.

Für die Verbindungen der Formel I' (siehe Anspruch 9)  
liegt die Toxizität an der Maus per os (ausge-  
drückt als LD 50 in mg/kg) beispielsweise zwischen  
20 100 - 2000.

...

25

30

35



- 1 Zu dem Verfahren a) von Anspruch 19  
Für die Reduktion entsprechend dem Verfahren a) hat  
sich als besonders geeignet die katalytische Hydrierung  
erwiesen. Als Katalysatoren kommen zum Beispiel in Frage:  
5 Raney-Nickel, Edelmetalle wie Palladium und Platin sowie  
Verbindungen davon, mit und ohne Träger, wie beispiels-  
weise Bariumsulfat, Calciumsulfat und so weiter. Es  
empfiehlt sich, die Hydrierung der Nitrogruppe bei  
Temperaturen zwischen 20 und 100° C und einem Druck  
10 von ungefähr 1 bis 70 bar in einem Lösungsmittel vorzu-  
nehmen. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanole, cyclische Ether wie Dioxan, Tetra-  
hydrofuran, Methoxy-ethanol, Wasser, aromatische Kohlen-  
wasserstoffe (Benzol, Toluole, Xylole) sowie Gemische  
15 dieser Mittel. Für die anschließende Isolierung der  
reduzierten Verbindungen kann es in manchen Fällen von  
Vorteil sein, wenn zu Beginn dem zu hydrierenden Gemisch  
Trockenmittel, wie wasserfreies Natrium- oder Magnesium-  
sulfat zugesetzt werden.  
20  
Die Reduktion kann aber auch mit nascierendem Wasserstoff  
beispielsweise Zink/Salzsäure, Zinn/Salzsäure, Eisen/  
Salzsäure oder mit Salzen des Schwefelwasserstoffs in  
Alkohol/Wasser bei etwa 70 bis etwa 120° C oder mit  
25 aktiviertem Aluminium in wasserhaltigem Äther bei 20  
bis 40° C oder mit Zinn(II)-Chlorid/Salzsäure durchge-  
führt werden.  
Falls eine Ausgangsverbindung eingesetzt wird, die eine  
Oxogruppe enthält (zum Beispiel Alkylcarbonyl) kann es  
30 zweckmäßig sein, diese Oxogruppe durch übliche Acetal-  
bildung (zum Beispiel in Form des Äthylenacetals) zu  
schützen. Dies gilt insbesondere für die katalytische  
Hydrierung.  
35  
Das so erhaltene Reaktionsprodukt wird zweckmäßig so-  
fort in der anfallenden Reaktionsmischung mit einer

...

1 Verbindung umgesetzt, die geeignet ist, ein Wasserstoff-  
atom der durch die Reduktion erhaltenen 3-ständigen  
Aminogruppe durch die Gruppe -COR' zu ersetzen, ohne daß  
das 2,3-Diamino-6-benzylamino-pyridin-derivat isoliert  
5 werden muß. Insbesondere gilt dies für den Fall der  
katalytischen Hydrierung. Selbstverständlich kann diese  
zuletzt genannte Verbindung auch isoliert werden und  
dann die R'CO-Gruppe eingeführt werden. Die Einführung  
der R'CO-Gruppe kann in der hierfür üblichen Weise mit  
10 den hierfür üblichen Reagenzien erfolgen. Beispiele  
für solche Reagenzien sind: Halogenameisensäureethyl-  
ester, wie Chlor-, Brom- oder Jodameisensäureethyl-  
ester, -phenylester oder -phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylester.  
Falls R' eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe ist, kommen als Acylierungs-  
15 mittel zum Beispiel die Halogenide (Chloride, Bromide,  
Jodide) oder Anhydride der C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonsäuren in  
Frage. Da die freien Amine der Formel I', worin die  
Gruppe -COR' Wasserstoff ist, sauerstoffempfindlich sind,  
wird zweckmäßig unter Stickstoffatmosphäre gearbeitet.

20 Die Einführung der R'CO-Gruppe wird im allgemeinen in  
einem inerten Lösungs- oder Suspensionsmittel bei  
Temperaturen zwischen 0 bis 60° C, insbesondere 5 bis  
40° C, vorzugsweise 20 bis 25° C durchgeführt. Als  
25 Lösungsmittel kommen beispielsweise in Betracht: Ge-  
sättigte alicyclische und cyclische Ether (Dioxan,  
Tetrahydrofuran, niedere Dialkylether wie Diethyl-  
ether, Diisopropylether), niedere Alkanole wie Ethanol,  
Isopropanol, Butanol, niedere aliphatische Ketone  
30 (Aceton, Methylethylketon), niedere aliphatische Kohlen-  
wasserstoffe oder Halogenkohlenwasserstoffe (Methylen-  
chlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan), aromatische  
Kohlenwasserstoffe (Benzol, Toluol, Xylol), niedere  
Dialkylamide von niederen gesättigten aliphatischen  
35 Carbonsäuren (Dimethylformamid, Dimethylacetamid),  
Tetramethylharnstoff, N-Methylpyrrolidon, Dimethyl-

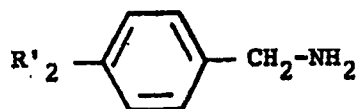
...

1 sulfoxid beziehungsweise Mischungen dieser Mittel.

Im allgemeinen werden die Reaktionskomponenten in  
molaren Mengen umgesetzt. Gegebenenfalls kann es je-  
5 doch zweckmäßig sein, eine Reaktionskomponente in  
leichtem Überschuß einzusetzen. Gegebenenfalls kann  
die Umsetzung auch in Gegenwart von basischen be-  
ziehungsweise säurebindenden Mitteln, wie Alkali-  
carbonaten (Pottasche, Soda), Alkalihydrogencarbonaten,  
10 Alkaliacetaten, Alkalihydroxyden oder tertiären Aminen  
(beispielsweise Triethylamin) durchgeführt werden.  
Letzteres gilt insbesondere, wenn Halogenameisensäure-  
ester eingesetzt werden.

15 Die Ausgangsstoffe der Formel II' sind bekannt oder  
werden durch Umsetzung von 2-Amino-3-nitro-6-chlor-  
pyridin mit Aminen der Formel

20



25

mit oder ohne Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen  
0 bis 200° C gegebenenfalls in Gegenwart eines zusätz-  
lichen Salzsäureakzeptors analog der in den belgischen  
30 Patentschriften 698 384, 764 362 oder 736 139 be-  
schriebenen Weise oder gemäß der deutschen Patent-  
schrift 1 795 797 erhalten werden.

35

...

- 1 Zu den Verfahren b) und c) des Anspruchs 19  
Das Verfahren b) wird zweckmäßig bei Temperaturen zwischen  
80 bis 250° C ausgeführt, wobei falls Z eine Hydroxygruppe  
bedeutet, gegebenenfalls auch höhere Temperaturen bis zu  
5 400° C erforderlich sind. Der Verfahrensweg c) wird zweck-  
mäßig bei Temperaturen zwischen 20 bis 150° C durchge-  
führt.

10 Als Lösungsmittel für die Verfahren b) und c) kommen  
beispielsweise in Frage: Wasser, Alkohole, Benzol,  
Toluol, Dioxan, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon,  
Dimethylsulfoxyd, Sulfolan, Tetramethylharnstoff und so  
weiter.

- 15 Unter den Kondensationsmitteln, die für das Verfahren b)  
falls Z oder Y ein Halogenatom bedeutet, in Be-  
tracht kommen, sind in erster Linie beispielsweise  
Natriumacetat, Natriumamid, Alkalicarbonat und tertiäre  
Amine zu nennen. Zinkchlorid, Phosphoroxychlorid,  
20 p-Toluolsulfonsäure, Jod und dergleichen können bei-  
spielsweise als Kondensationsmittel dienen, falls Z  
eine Aminogruppe bedeutet. Zinkchlorid, Calciumchlorid  
und Triäthylphosphat können beispielsweise Verwendung  
finden, falls Z oder Y eine Hydroxylgruppe oder die  
25 Gruppe -OW bedeuten. Die gegebenenfalls sich anschließende  
Acylierung der 3-ständigen Aminogruppe (Einführung von  
R'CO-) kann nach den bekannten Methoden mit den ent-  
sprechenden Estern durchgeführt werden. (Siehe hierzu  
bei Verfahren a) von Anspruch 19)

- 30 Ausgangsstoffe der Formel III', worin V die Gruppe R'CO-  
und Y die Aminogruppe ist, können aus 2,3,6-Triamino-  
pyridin durch Einführung der R'CO-Gruppe erhalten werden  
(siehe hierzu bei Verfahren a) von Anspruch 19. Ausgangs-  
35

...

1 stoffe der Formel III', worin Y Halogen ist, können durch  
 Reduktion von 2-Amino-3-nitro-6-chlor-pyridin und an-  
 schließender Einführung der Gruppe R'CO- erhalten werden.  
 Zur Herstellung von entsprechenden Ausgangsverbindungen  
 5 die in 6-Stellung ein Bromatom haben, wird beispiels-  
 weise das 2-Amino-3-nitro-6-chlor-pyridin mit einer  
 gesättigten, wässrig-alkoholischen Ammoniaklösung im  
 Autoklav bei 100 bis 120° C einige Stunden (2 bis 4)  
 erhitzt und das dabei gebildete 6-Aminopyridin-derivat  
 10 dann in bekannter Weise diazotiert und nach den Be-  
 dingungen der Sandmeyerreaktion beziehungsweise modi-  
 fizierten Sandmeyerreaktion in Gegenwart von Brom-  
 idionen und/oder entsprechenden Kupfer-(I)-Salzen (CuBr,  
 CuCl) unter Erwärmen umgesetzt. Als Lösungsmittel eignen  
 15 sich hierfür Wasser-Alkohol-Gemische, oder Gemische von  
 Wasser, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxyd.

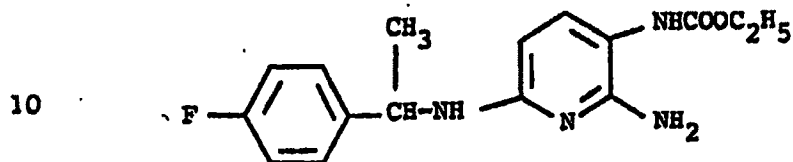
Ausgangsstoffe der Formel III', worin Y eine Hydroxy-  
 gruppe, eine niedere Alkoxygruppe oder eine Phenoxy-  
 20 gruppe ist, können beispielsweise wie folgt erhalten  
 werden: 2,6-Dichlor-3-nitro-pyridin wird mit einem  
 Äquivalent eines niederen Alkoholats oder Alkaliphenolat  
 oder einem Äquivalent Alkali gegebenenfalls in Gegen-  
 wart eines tertiärenamins in einem polaren Lösungs-  
 25 mittel (niedere Alkohole, Tetrahydrofuran) bei Tempera-  
 turen zwischen -50 bis +100° C, vorzugsweise zwischen  
 -50 und +10° C umgesetzt und in der erhaltenen Verbindung  
 die Nitrogruppe durch Hydrierung in Gegenwart von Raney-  
 Nickel oder sonstigen Edelmetallkatalysatoren wie  
 30 Palladium oder Platin, beispielsweise bei Temperaturen  
 zwischen 20 und 150° C in einem Lösungsmittel wie Alkoholen,  
 Dioxan, Tetrahydrofuran zur Aminogruppe reduziert. In den  
 so erhaltenen Verbindungen kann dann gegebenenfalls die  
 Gruppe R'CO- durch Umsetzung mit dem entsprechenden Säure-  
 35 halogenid eingeführt werden (siehe bei Verfahren a) von  
 Anspruch 19.

...

1 Beispiel 1

2-Amino-3-carbethoxyamino-6-( $\alpha$ -methyl-4-fluor-benzyl-  
amino)-pyridin

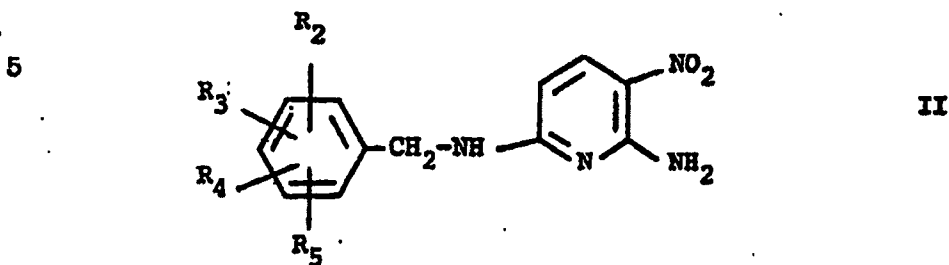
5



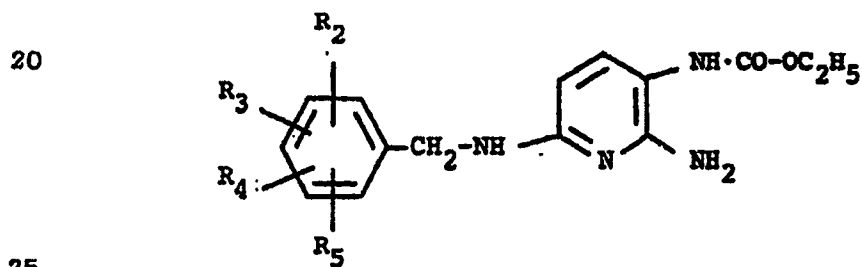
15 35 g 2-Amino-3-nitro-6-( $\alpha$ -methyl-4-fluorbenzylamino)-  
pyridin werden mit 10 g Ra-Nickel und 30 g Magnesium-  
sulfat in 500 ml Dioxan im Autoklaven bei 55° C hydriert.  
Der Katalysator wird sodann unter Stickstoff abgesaugt,  
mit wenig Dioxan nachgewaschen und das Filtrat mit  
20 13,8 ml Chlorameisensäureethylester versetzt. Das  
Reaktionsprodukt wird mit Ether und Benzin als Öl  
aus der Lösung gefällt. Die ölige Verbindung nimmt  
man in Wasser auf, stellt mit 2N-Natronlauge alkalisch  
und extrahiert die Base mit Ether. Die etherische Phase  
25 wird mit isopropanolischer Salzsäure versetzt, wobei  
ein sirupähnlicher Niederschlag ausfällt, der nach  
2 Stunden kristallisiert. Die Kristalle des Hydro-  
chlorids werden abgesaugt, gut mit einem Aceton/Ether-  
Gemisch nachgewaschen und anschließend getrocknet.  
30 Ausbeute: 35 g  
F. des Hydrochlorids 160° C.

...

- 1 Analog Beispiel 1 werden die in Tabelle 3 aufgeführten Nitro-Verbindungen der Formel



- 15 in Gegenwart von Raney-Nickel und Magnesiumsulfat unter einem Wasserstoffdruck von 40 bar (falls nichts anderes angegeben ist) hydriert und anschließend mit Chlorameisensäureethylester zu den Endverbindungen



- 30 umgesetzt (Beispiele 2-7). Bei Beispiel 8 wird anstelle von Chlorameisensäureethylester mit Acetylchlorid acyliert; man erhält daher als Endprodukt das 2-Amino-3-acetamino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin. Bei Beispiel 9 wird nach der Hydrierung mit Chlorameisensäurephenylethylester acyliert; man erhält hier das 2-Amino-3-phenylethoxycarbonylamino-6-benzylamino-pyridin.

1 In Spalte 9 von Tabelle 3 ist die Aufarbeitung nach  
dem Zusatz des Acylierungsmittels angegeben. Falls  
in dieser Spalte 9 nichts angegeben ist, bedeutet  
dies, daß das Endprodukt nach Zusatz des Chlorameisen-  
5 säureethylesters beziehungsweise des Chlorameisensäure-  
phenylethylesters oder des Acetylchlorids aus der  
Reaktionsmischung in Form des Hydrochlorids aus-  
kristallisiert (sofort oder im Verlauf von 1 - 12  
10 Stunden). In diesen Fällen wird das Endprodukt abge-  
saugt, gewaschen, im Vakuum getrocknet und gegebenen-  
falls umkristallisiert. Falls das Endprodukt um-  
kristallisiert wurde, ist das verwendete Lösungsmittel  
in Spalte 7 der Tabelle 3 angegeben.

15

...

20

25

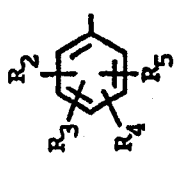

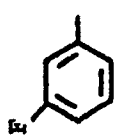

30

35



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35

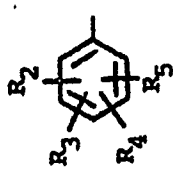



Tabelle 3

Beispiel-Nr.		Nitro-Verbindung II g	Ra-Nickel/MgSO <sub>4</sub> in g	Temperatur der Hydrierung	Chloraniseinsäure-ethylester ml	F. des Endproduktes C° als Hydrochlorid	Ausbeute g	Aufarbeitung
2		8,5	6/20	40° C	3	200	9	
3		25	5/20	50° C	9,3	205	26	
4		12	9/30	90° C	4,5	211-212	8	das Reaktionsprodukt fällt ölig aus und kristallisiert nach kurzem Stehen; Umkristallisation zuerst aus Wasser, dann aus Isopropanol

3337593

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35

Fortsetzung Tabelle 3

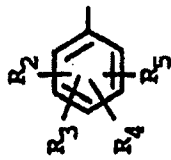


Beispiel-Nr.		Nitro-Verbindung II g	Ra-Nickel/ MgSO <sub>4</sub> in g	Tempera- tur der Hydrierung	Chlor- amelsäure- ethyl- ester ml	F. des Endpro- duktes C° als Hydro- chlorid	Ausbeute g	Aufarbeitung
5		65	30/60	80° C	22,2	168-171	45	wie bei Beispiel 4, zusätzlich Ether- zusatz, Umkristalli- sation aus Methanol
6		42,5	15/30	40° C	16,8	212-213; Methanol	26	Absaugen nach 12 Stunden
7		44,5	30/60	60° C	16,5	203-206	10	Animpfen und Absaugen nach Stehen über Nacht

1) Als Ausgangsverbindung II wird die geschützte Keto-Verbindung (in Form des Ethylenacetats) eingesetzt.

337593

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35

Fortsetzung Tabelle 3

Beispiel-Nr.		Nitro-Verbindung II g	Ba-Nickel/MgSO <sub>4</sub> in g	Temperatur der Hydrierung	Chlor-ansäure-ethyl-ester ml	F. des Endproduktes C° als Hydrochlorid	Ausbeute g	Aufarbeitung
8		46	35/35	65° C; 64 bar	15,7 Acetylchlorid	247-249; Methanol	6	
9		99	30/40	50° C; 20 bar	80 Chlor-ansäure-phenyl-ethyl-ester	199; Methanol		

1 Beispiel 10

2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,4,6-trimethylbenzyl-  
amino)-pyridin-(1/3 Citrat)

5

40 g 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,4,6-trimethylbenzyl-  
amino)-pyridin-Hydrochlorid werden in 200 ml Methanol  
gelöst und mit 25 %igem Ammoniak versetzt, wobei die  
10 Base auskristallisiert. Die Base saugt man ab und löst  
sie in Dioxan/Methanol (2:1) in der Wärme. Die warme  
Lösung wird mit einer Lösung von Zitronensäure in  
Methanol auf pH 3 angesäuert, wobei unter Rühren das  
"Citrat" beim Abkühlen ausfällt. Die Verbindung  
15 kristallisiert mit 0,33 Mol Zitronensäure und wird  
aus wenig Isopropanol umkristallisiert.  
Ausbeute: 33 g  
F. 131-137° C

20

...

25

30

35

1 Beispiel 11

2-Amino-3-phenoxy-carbonylamino-6-(4-fluor-benzylamino)-  
pyridin

5 24,3 g 2-Amino-3-nitro-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin  
werden mit 18 g Raney-Nickel und 18 g Magnesiumsulfat  
in 250 ml Dioxan bei 65° C unter einem Druck von 7,5 bar  
hydriert. Anschließend wird unter Stickstoff vom  
Katalysator abgesaugt, mit wenig Dioxan nachgewaschen  
10 und das Filtrat unter Stickstoff mit 17,1 g Chlor-  
ameisensäurephenylester versetzt. Das Reaktionsprodukt  
kristallisiert nach kurzer Zeit aus und wird abge-  
saugt. Die Verbindung wird aus Methanol unter Kohle-  
zusatz umkristallisiert und im Vakuum getrocknet.  
15 Ausbeute: 25 g  
F. des Hydrochlorids: 210 - 211° C.

...

20

25

30

35

1 Beispiele für galenische Zubereitungen

Tabletten:

- 10 kg 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-fluor-benzyl-  
5 amino)-pyridin-maleat werden mit 2,5 kg Calciumhydrogen-  
phosphat und 2,5 kg Maisstärke gemischt und die Mischung  
mit einer Lösung von 1 kg Polyvinylpyrrolidon in 4 kg  
demineralisiertem Wasser in bekannter Weise granuliert.  
Nach Zumischen von 1,3 kg Maisstärke, 2 kg mikro-  
10 kristalliner Cellulose, 0,6 kg Magnesiumstearat und  
0,1 kg hochdispersem Siliciumdioxid werden Tabletten  
mit einem Gewicht von 200 mg, einem Durchmesser von  
9 mm und einem Wölbungsradius von 10 mm mit Bruchkerbe  
gepresst. Die Bruchfestigkeit der Tabletten beträgt  
15 80 - 100 N (Schleuniger-Bruchfestigtester). Die Zer-  
fallzeit nach DAB 8 beträgt 5 Minuten.  
Jede Tablette enthält 100 mg Wirkstoff.

20 Kapseln:

- Analog der zuvor beschriebenen Herstellungsweise für  
Tabletten wird eine Kapselfüllung hergestellt, die in  
Hartgelatine-Kapseln der passenden Grösse abgefüllt  
wird. Füllmenge pro Kapsel: 200 mg.  
25 Eine Kapsel enthält 100 mg Wirkstoff.

30

35